

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Moses Leib GAWLER

Né le 2 mai 1903, à Tarnopol (Pologne)

LA TRYP AFLAVINE

DANS LE TRAITEMENT DE LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

Président : M. A. LEMIERRE, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Moses Leib GAWLER

Né le 2 mai 1903, à Tarnopol (Pologne)

LA TRYPAFLAVINE

DANS LE TRAITEMENT DE LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

Président : M. A. LEMIERRE, professeur



PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1931

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	GRÉGOIRE.
Physiologie	N.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	{ CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale .	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEREBOULLET.
Clinique des maladies du système nerveux	NOBECOURT.
Clinique des maladies infectieuses	H. CLAUDE.
Clinique chirurgicale	GOUGEROT.
Clinique ophtalmologique	GUILLAIN.
Clinique urologique	TEISSIER.
Clinique d'accouchements	{ DELBET. CUNÉO. LEJARS. GOSSET.
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique	COUVELAIRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BRINDEAU.
Clinique propédeutique	JEANNIN.
Clinique de la tuberculose	J.-L. FAURE.
Professeur sans chaire	OMBRÉDANNE.
	VAQUEZ.
	SEBILEAU.
	Pierre DUVAL.
	SERGEANT.
	Léon BERNARD.
	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN. . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.). Pathologie médicale.
 BROCC . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD . . . Pharmacologie
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN. Pathologie médicale.
 MILLOT . . . Histologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 SÉZARY . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT. . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . Obstétrique.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER. . Histologie.
 ZIMMERN. . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . Clinique médicale.
 GIRAY. . . Clinique médicale.
 DEBRÉ. . . Clinique médicale.
 DUVOIR. . . Clinique médicale.
 FIESSINGER. Clinique médicale.
 LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique méd.
 BASSET. . . Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.

MM.

HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
 MATHIEU. . . Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT. . Clinique chirurgicale.
 PROUST. . . Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ. . Clinique chirurgicale.
 LE LORIER. . Clinique chirurgicale.
 LEVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
 METZGER. . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

M. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Education physique.
LEDoux-LEBARD.		Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ.		Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

*Faible hommage de reconnaissance
et d'attachement filial.*

A MES PARENTS

A MES AMIS ET COLLÈGUES D'ÉTUDES

A M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Bichat
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous a fait le grand
honneur de la présider.*

*Témoignage d'admiration et de
profonde reconnaissance.*

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRULÉ

Médecin de l'Hôpital Tenon

*Qui a bien voulu nous aider de ses
conseils précieux ; notre reconnais-
sance et nos remerciements.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

- M. LE PROFESSEUR WIDAL (*In Memoriam*)
M. LE PROFESSEUR DELBET
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN
M. LE PROFESSEUR GOSSET
M. LE PROFESSEUR MARFAN
M. LE PROFESSEUR VAQUEZ
M. LE PROFESSEUR GUILLAIN
M. LE DOCTEUR HUDELO
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY-SOLAL
M. LE PROFESSEUR TEISSIER
M. LE PROFESSEUR TERRIEN
M. LE PROFESSEUR SÉBILEAU
M. LE PROFESSEUR LEGUEU
M. LE PROFESSEUR CLAUDE
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY-VALENSI

LA TRYPAFLAVINE

DANS LE TRAITEMENT DE LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

La base scientifique de la chimiothérapie moderne fut fondée par Ehrlich. Les résultats de ses études sur le salvarsan sont restés jusqu'à présent des directives pour les recherches dans le domaine de la chimiothérapie. Chaque substance antiseptique, pour être considérée comme telle, doit, au point de vue thérapeutique, répondre à la loi de la désinfection interne, c'est-à-dire, joindre à l'action bactéricide élective sur les agents d'infection la plus grande innocuité possible pour les cellules organiques. En d'autres termes la « dose sterilisante magna » doit être si petite qu'une action sur la cellule organique reste impossible.

Pour apprécier la valeur thérapeutique d'un médicament trois méthodes servent essentiellement en médecine expérimentale : l'action *in vitro* sur les cultures microbiennes, les expériences *in vivo* sur les animaux du laboratoire et les résultats de la clinique. C'est sous ce triple point de vue que nous allons étudier la trypaflavine, en prenant plus particulièrement en considération les observations cli-

niques des malades soumis au traitement chimiothérapique.

Pharmacologie. — En 1870 Grabe et Caro ont isolé un corps inconnu jusqu'alors qu'ils ont appelé à cause de sa causticité, acridine. C'est le noyau d'une série de substances qui ont acquis actuellement un grand intérêt thérapeutique. Les premières publications pharmacologiques sur le groupe de l'acridine ont été faites par les auteurs français Dujardin-Beaumetz et Anclet en 1880. Leurs recherches ont porté sur le nitrate de diaminophénylacridine qui était alors connu en technique sous le nom de Phosphin. Pour la thérapeutique ces corps ont gagné une plus grande importance depuis les travaux d'Ehrlich qui en 1913 a *introduit* dans la thérapeutique expérimentale, le chlorhydrate de 3.6. diamino 10. méthyl acridinium préparé par le chimiste Benda d'après ses idées. C'est la trypaflavine des Allemands, appelée en France gonacrine et, en Angleterre, acriflavine. Elle se présente sous la forme d'une poudre inodore, rouge-brun, très soluble dans l'eau, et la glycérine; ses solutions étendues sont jaunes; à forte concentration elles sont d'un beau rouge foncé. Toutes les solutions de trypaflavine supportent bien l'ébullition et peuvent se conserver indéfiniment, la seule précaution à prendre est de les conserver dans des ampoules de verre jaune à l'abri de la lumière.

Absorption. — La trypaflavine, comme toute substance colorante vitale, a un grand pouvoir de

diffusion et introduite par voie intraveineuse dans l'organisme elle s'absorbe rapidement et disparaît du sang. D'après Neufeld et Schiemann il ne reste que $1/120$ après 15 minutes et $1/200$ après 30 minutes de la quantité de trypaflavine introduite dans le sang. Que devient la trypaflavine disparue de la circulation sanguine ? Il est prouvé que celle-ci ne quitte pas si vite l'organisme ; donc elle doit être ou bien décomposée ou bien emmagasinée quelque part. Les recherches de Luscher ont montré que dans un premier temps la substance s'accumule dans la peau, les muqueuses et le tissu musculaire. Dans un second temps ces tissus sont presque *libérés* de la substance colorante, par contre tout le tractus digestif est très jaune et le foie et les reins présentent une coloration plus forte que les autres viscères. Enfin, dans un troisième temps ce sont seulement le foie, la rate, les reins, la vessie et les urines qui sont fortement colorés.

Elimination. — Quelle que soit la voie d'introduction de la trypaflavine, elle s'élimine toujours par les urines qui prennent immédiatement une teinte fluorescente. Cette fluorescence permet de suivre aisément la marche de cette élimination qui se fait selon un rythme toujours identique à lui-même : le passage de la substance dans l'urine débute aussitôt sa pénétration dans l'organisme. L'élimination est d'abord massive, puis diminue progressivement. Jausion a montré qu'une quantité de 0 gr. 10 de trypaflavine demande un peu

plus de 48 heures pour être éliminée en totalité.

La rapidité de l'élimination est en rapport avec la perméabilité rénale et elle est retardée chez les azotémiques, comme vient de l'observer M. Lemierre dans un cas de fièvre typhoïde où le peu de modification de l'aspect des urines après une injection de 0 gr. 50 de tryptaflavine a fait soupçonner une azotémie, immédiatement vérifiée par l'examen du sang.

Le pouvoir bactéricide. — Les substances acridiniques sont théoriquement déjà d'un grand intérêt par ce fait, qu'elles appartiennent aux plus forts antiseptiques connus jusqu'à présent. En outre, ces substances possèdent cette remarquable qualité, qui jusqu'à présent ne fut observée avec aucun autre antiseptique, à savoir que leur action bactéricide est considérablement augmentée en présence du sérum sanguin, propriété digne de la plus grande attention. Nous connaissons en effet les modifications que subit un antiseptique en ce qui concerne son efficacité quand il vient au contact d'une plaie. Nous savons que combiné aux albumines du sérum et des tissus, il perd beaucoup de son activité bactéricide ou empêchante et par ce fait même il devient en partie illusoire dans son efficacité. D'autre part, il faut tenir compte de ce fait que l'action nocive de ces substances toxiques sur les tissus et l'action empêchante simultanée de la leucocytose et de la phagocytose nous oblige à une concentration modérée, le plus souvent insuffisamment efficace.

Ainsi Browning qui a mis en évidence cette qualité de la trypaflavine a trouvé que la concentration bactéricide de la trypaflavine pour les staphylocoques et les colibacilles était de 1 : 20.000 resp. 1 : 13.000 en solution aqueuse, de 1 : 200.000 resp. 1 : 100.000 dans le sérum. Cette très forte action antiseptique dans le sérum sanguin fut confirmée ensuite par beaucoup d'autres expérimentateurs. Il est donc possible par l'incorporation de la trypaflavine de communiquer au sang des propriétés antiseptiques assez élevées, de transformer le sang en une fluidité désinfectante d'autant plus active que la quantité de trypaflavine injectée dans le sang sera plus grande. Les expériences faites jusqu'à présent ont prouvé que la trypaflavine possède relativement une faible toxicité pour les cellules de l'organisme, de telle sorte que sur la totalité de la masse sanguine on peut introduire des quantités de la substance colorante, qui garantissent une forte action désinfectante. Des recherches de Burkard et Dorn publiées dans les *Brun's Beitrage* il résulte que la trypaflavine exerce une action antiseptique sur les différentes bactéries dans les dilutions suivantes :

<i>Les cocci-Gram-positifs :</i>	<i>Trypaflavine</i>	<i>Trypaflavine neutre</i>
Staphylocoques n° 242.....	1 : 50.000	1 : 50.000
Staphylocoques n° 2055.....	1 : 100 000	1 : 100.000
Streptocoques n° 2599.....	1 : 2.000.000	1 : 2.000.000
Streptocoques n° B. 1.....	1 : 500.000	1 : 2 000.000
<i>Les bâtonnets Gram positifs :</i>		
Bacilles diphtériques n° 558.....	1 : 1.000.000	1 : 500.000
Bacilles diphtériques n° 3996.....	1 : 1.000.000	1 : 2.000.000
Bactéridies charbonneuses n° 46..	1 : 500.000	1 : 500.000
Bacilles du rouget de porc n° 71.	1 : 500.000	1 : 500.000
<i>Les bâtonnets Gram négatifs :</i>		
Colibacilles n° 655.....	1 : 50.000	1 : 20.000
Bacilles typhiques n° 1173.....	1 : 50.000	1 : 100.000
Bacilles de Shiga-Kruse n° M. 10.	1 : 500.000	1 : 500.000
Vibrions cholériques Aa. 10.....	1 : 100.000	1 : 100.000
Bacilles pyocyaniques n° 89.....	1 : 5.000	1 : 5.000
Bacilles pyocyaniques n° 3522...	1 : 50.000	1 : 5.000

En ce qui concerne les bâtonnets à Gram négatif, l'action de cet antiseptique sur les différentes bactéries n'est pas identique. Les bacilles dysentériques, les vibrions septiques et les bacilles typhiques sont plus nettement influencés que les colibacilles et les pyocyaniques. D'accord avec les recherches de Neufeld et Schiemann faites à l'Institut R. Koch à Berlin, Burkard et Dorn ont trouvé que l'action bactéricide de la trypaflavine ne s'exerce que lentement. Ainsi une solution de trypaflavine à 1 : 1.000 tue les streptocoques, les bacilles diphtériques, les bacilles dysentériques au plus tard après une demi-heure, tandis que les bacilles typhiques résistent beaucoup plus et même après deux heures ils ne sont pas détruits à cette concentration de trypaflavine.

Tout récemment des recherches ont été faites sur

l'action de la trypaflavine, sur les bacilles typhiques par Wesenberg. Les résultats concordent avec ceux de Krause et Münster(tab) et il en résulte que la trypaflavine, parmi les moyens thérapeutiques actifs, vient après le salyrgan, qui tue les bacilles typhiques encore pour une concentration de 1 : 10.000.

	Arrêt du développement	Mortification après		
		1 heure	5 heures	24 heures
Bacille typhique...	1 : 30.000	3.000	10.000	30.000
Bacille para A.....	1 : 10.000	1.000	3.000	3.000
Bacille para B.....	1 : 10.000	1.000	1.000	3.000

On voit que le bacille typhique est le plus sensible, après lui vient le para-A et enfin le moins sensible para-B.

Les résultats obtenus *in vivo* sur les animaux du laboratoire ne sont pas moins intéressants. Les recherches faites en Angleterre et en Allemagne par des auteurs tels que Browning, Shiga, Schiemann, Neufeld prouvent que les combinaisons acridiniques possèdent un pouvoir antiseptique d'une supériorité remarquable vis-à-vis d'autres antiseptiques. Pour Stephan ce n'est pas le pouvoir bactéricide de la trypaflavine qui est la condition de son efficacité clinique, mais les modifications produites par celle-ci dans l'appareil leucocytaire, le seul indicateur des réactions de défense cellulaire. Dans tous ses essais thérapeutiques l'auteur injecta 15 cmc. de la solution de trypaflavine à 1/4 % et observa après une

de mi-heure que le nombre total des leucocytes et avec lui le nombre absolu des éléments myéloïdes a baissé, les lymphocytes n'ont montré aucune modification, tandis que les grands mononucléaires et les formes de passage ont augmenté rapidement d'une façon relative et absolue et sont restés pendant un temps prolongé à un taux anormal. En même temps l'observation clinique a montré avec une grande régularité que l'effet curatif était toujours lié à cette modification dans la formule leucocytaire et a manqué quand la monocytose relative et absolue n'était pas évidente dans la formule sanguine. D'une grande importance est le fait que chez le sujet sain la réaction monocytaire fait défaut et qu'elle est indépendante dans une large mesure de la concentration du médicament dans la circulation sanguine. De plus grandes concentrations n'ont pas permis de conclure à une plus forte efficacité, ce qui est *à priori* contre la théorie d'une pure action bactéricide de la tryptaflavine dans l'organisme. La tryptaflavine doit donc agir d'une façon spécifique en stimulant le fonctionnement de l'appareil réticulo-endothélial auquel l'auteur rattache les mononucléaires. Lorsque cet appareil conjonctif a été attaqué par les toxines microbiennes et affaibli dans ses fonctions, la tryptaflavine injectée lui procure un effet tonifiant et une impulsion fonctionnelle très marquée qui peut aller jusqu'à surmonter entièrement l'arrêt de ces fonctions et à les rétablir. Si au contraire l'altération du tissu conjonctif est trop

profonde pour lui permettre de réagir, l'effet de l'injection de trypaflavine et le résultat thérapeutique seront nuls.

Toxicité et posologie. — De ses recherches expérimentales faites à l'Institut pharmacologique de l'Université de Berne, Lenz a conclu que la trypaflavine appartient à la série de poisons paralysants du protoplasma cellulaire. Elle peut par conséquent causer des lésions graves chez des malades dont les organes importants de la vie ont été touchés, d'autant plus que l'écart entre la dose utile et la dose maxima tolérée est assez faible. En effet, d'après Liengme, la dose maxima tolérée pour le cobaye est de 0 gr. 02, pour le rat de 0,04 de trypaflavine, par kilogramme de poids vif. Des recherches de Richet et Couder, Levrat et Badinand, il résulte que l'azotémie est un des symptômes les plus importants de l'intoxication par la trypaflavine. En injectant au lapin une seule dose de trypaflavine, de 0,02 à 0,03 par kilogramme d'animal, ils observaient la mort du lapin, en 4 à 7 jours, avec azotémie élevée, albuminurie et amaigrissement. Chez l'homme, l'écart entre la dose clinique optima et la maxima tolérée est de $1/3$ à $1/4$, donc la marge de sécurité est assez étroite. Cliniquement on a considéré comme dose maxima d'abord 0 gr. 004 à 0,006 de trypaflavine par kilogramme, actuellement Mark, Olesker et Sternberg à Vienne indiquent comme dose clinique optima celle de 0 gr. 01 par kilogramme. Et encore cette dose fut dépassée par nombre d'auteurs. Fleischmann

injecte dans les cas de méningite septique environ 0 gr. 16 de trypaflavine par kilogramme. Willisch dans un cas de septicémie puerpérale injecte tous les jours environ 0 gr. 15 de trypaflavine par kilogramme. La malade succombe et l'autopsie montre que le foie est jaune, atrophique et les reins en forte dégénérescence graisseuse, cependant l'auteur ne croit pas que la mort soit due à la trypaflavine. Ces lésions anatomo-pathologiques rappellent celles que Liengme a trouvé à l'autopsie de ses animaux d'expérience.

Dans les intoxications suraiguës ses cobayes sont morts avec des lésions hépatiques profondes et glomérulo-néphrite intense. Un malade de Mark et Olesker atteint d'endocardite rhumatismale ayant reçu par erreur au lieu de 0 gr. 20 de trypaflavine une dose 10 fois plus grande, soit environ 0 gr. 035 par kilogramme, donc dose égale à la maxima tolérée chez l'homme, n'a présenté que des symptômes d'intolérance qu'on observe aussi avec des faibles doses de trypaflavine. Il y a par conséquent des différences individuelles notables ou bien comme le pensent Richet et Couder la toxicité des différents échantillons de trypaflavine n'est pas identique. En règle générale il ne faut pas dépasser la dose de 0 gr. 01 de trypaflavine par kilogramme. Encore est-il prudent d'abaisser cette dose chez les malades dont les organes importants à la vie tels que le foie et le rein ont été touchés. En effet il paraît admissible que les maladies qui attaquent les cellules rénales

et hépatiques abaissent le taux de la maxima tolérée.

La meilleure dose semble être celle de 0 gr. 005 par kilogramme. Les solutions de trypaflavine utilisées pour injections intraveineuses sont des solutions aqueuses au taux de 1/50, 1/100 et 1/200. Dans le traitement de la fièvre typhoïde, MM. Lemierre et Brulé emploient la solution au 1/100 dont ils injectent en moyenne 20 cmc. en répétant les injections tous les 2 ou 3 jours.

Accidents. — A côté de son action irritante sur les cellules rénales, qui n'est pas admise par tous les auteurs, Jausion par exemple a fait 100.000 injections de gonacrine sans avoir d'accidents, la trypaflavine ne donne lieu qu'à des accidents bénins que nous allons signaler.

La trypaflavine, chimiquement neutre et inoffensive à l'égard du sang et des tuniques des vaisseaux donne lieu à des phénomènes de causticité au contact du tissu cellulaire périvasculaire. Toute fuite du liquide hors de la veine si minime soit-elle provoque des nodules inflammatoires douloureux, dont la résorption demande de 10 à 15 jours. Si la quantité de trypaflavine extravasée est plus importante, il y a même production d'escarres très longues et très difficiles à guérir. Les accidents d'ordre général provoqués par la trypaflavine sont négligeables dans l'immense majorité des cas. Ils peuvent être immédiats, constituant alors un phénomène de choc caractérisé par une sensation de brûlure et d'amer-

tume dans la bouche, de constriction de la gorge et de chaleur des tempes, une accélération du pouls, des vertiges.

Ces accidents n'ont qu'une durée éphémère et au bout d'une minute tout rentre dans l'ordre. A côté de ces phénomènes immédiats il en existe d'autres qui apparaissent tardivement à la suite d'un traitement intensif ou d'injections quotidiennes dont les principales manifestations sont les nausées, les vomissements, l'inappétence, l'irritabilité cardiaque et la coloration jaunâtre de la peau. Cette coloration se montre parfois pendant que l'on pousse l'injection. M. le Prof. Lemierre a remarqué qu'en général cette coloration est notablement plus intense et plus persistante chez les sujets dont le rein élimine mal la trypaflavine et qui sont d'ailleurs azotémiques. De même il n'a jamais observé des phénomènes de choc cliniquement appréciables, ni des phénomènes d'intoxication pouvant être mis sur le compte de la trypaflavine, même chez les sujets affaiblis et peu résistants.

Enfin nous citerons pour mémoire les phénomènes de photosensibilisation connus sous le nom de coup de soleil acridinique. Il s'agit d'un véritable coup de lumière caractérisé par un érythème solaire des parties découvertes survenant dans les heures consécutives à l'injection de trypaflavine lorsque le malade a été exposé aux rayons du soleil printanier. L'absorption d'un cachet de 0 gr. 25 de résorcine, agissant à titre d'antiphotocatalyseur, suffit à

prévenir et à guérir ces accidents de photosensibilisation.

Thérapeutique. — Les propriétés antiseptiques de la trypaflavine ont été utilisées avec succès dans toutes les branches de la pathologie et ses indications sont multiples. C'est en Angleterre que Stowel l'employa pour la première fois comme antiseptique des plaies de guerre d'abord, puis dans le traitement des phlegmons, de gangrène gazeuse, dans les maladies de la peau on obtient d'excellents résultats contre les trichophyties, l'impétigo, les pyodermies, l'herpès tonsurant, l'eczéma avec des solutions de trypaflavine à 5 % employées en badigeonnage. On l'utilise également avec succès dans les angines, les stomatites, les otites, les conjonctivites gonococciques ; Crohn et Rosenberg en Amérique, Durand et Savignac en France ont obtenu d'excellents résultats avec la trypaflavine dans le traitement de la colite ulcéreuse.

C'est le mémoire de Bohland résumant ses expériences et résultats obtenus par les injections intraveineuses de trypaflavine dans les maladies infectieuses qui a été le point de départ de nombreuses applications de cette méthode de thérapeutique interne. Bohland rapporte les résultats favorables obtenus par lui dans la grippe, les pneumonies le rhumatisme articulaire aigu, la pyélonéphrite, la cystite, les septicémies puerpérales ; Spiess, Fleischmann, Adler ont obtenus des bons résultats dans les méningites ; Munk et Mayer dans les arthrites ;

Leschke, Mark et Olesker dans les endocardites ; Solven, Willisch, Cramer et Brindeau, dans les septicémies puerpérales ; Buss dans l'encéphalite léthargique ; Jausion, Oppenheim et Freund dans la blennorrhagie. Abrami et Lereboullet dans les septicémies à pneumobacilles de Friedlander ; Izar, Bethoux, Darré et Laffaille dans la fièvre de Malte. Dans les endocardites malignes à évolution lente confirmées par l'hémoculture aucun résultat ne fut atteint ni par Lemierre, ni par Laubry.

LA TRYP AFLAVINE DANS LE TRAITEMENT DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

La trypaflavine en injection intraveineuse a été essayée dans toutes les maladies infectieuses aiguës et Stephan dans son mémoire publié en 1921 cite qu'il a obtenu d'excellents résultats dans le traitement de la fièvre typhoïde par la trypaflavine. Boyksen rapporte les bons résultats obtenus avec les injections intraveineuses de trypaflavine dans 36 cas de fièvre typhoïde qu'il a eus à traiter dans ces 5 dernières années. L'auteur a eu surtout de bons résultats dans les fièvres paratyphoïdes B bactériologiquement confirmées. Dans tous les cas de fièvre paratyphoïde B il a pu observer le jour même de l'injection de trypaflavine un abaissement de la température qui manquait dans la fièvre typhoïde vraie. L'état général du malade atteint de fièvre paratyphoïde B est très favorablement influencé, les graves manifestations septiques regressent rapidement après 2 ou 3 injections pratiquées à 2 jours d'intervalle. L'auteur répète les injections jusqu'à la défervescence, il croit même avantageux de les continuer quelques jours après la défervescence et

il est possible que les rechutes deviennent ainsi plus rares. Aucun accident dû à la trypaflavine, de même aucun cas de mort n'a été observé malgré qu'une série de gens âgés se soit trouvée parmi les sujets traités.

Dans notre première observation il s'agit d'une malade atteinte d'une fièvre typhoïde extrêmement grave à laquelle on a fait 2 injections de 0 gr.50 de trypaflavine à 2 jours d'intervalle. La chute de la température persistant avec un état général très grave et la forte coloration jaune des téguments font rechercher l'urée sanguine qu'on trouve à 1 gr. 23 et qui augmente les jours suivants pour atteindre le taux maximum de 3 gr. 57. Puis à mesure que l'azotémie baisse, la température s'élève, mais l'état général s'améliore et la malade guérit. Dans ce cas la trypaflavine ne semble pas avoir eu une influence quelconque sur l'évolution favorable de la maladie. De cette observation on peut rapprocher l'observation VI, dans laquelle il s'agit aussi d'une forme ataxo-adyynamique de fièvre typhoïde. L'état du malade apparaît comme irrémédiable. On pratique pourtant une injection de 0 gr 20 de trypaflavine et le lendemain on a l'impression d'une importante amélioration : la température s'abaisse, le typhos est moins marqué et l'état général semble meilleur. Mais comme cette amélioration ne se maintient pas on fait encore deux injections de trypaflavine à 2 jours d'intervalle. La chute de la température coexistant avec un état général toujours très

grave fait rechercher le taux de l'urée sanguine qu'on trouve à 2 gr. 75 s'élevant encore jusqu'à 3 gr. 30 les jours suivants. Puis à mesure que l'azotémie baisse, la température monte, mais l'état du malade s'améliore. Il est difficile dans ce cas encore de se prononcer sur l'influence de la trypaflavine dans l'heureuse issue de la maladie, la chute de la température coïncidant avec une élévation considérable du taux de l'urée sanguine.

Mais à propos de ces observations se pose la question actuellement soulevée à la Société médicale des hôpitaux de Paris de l'action nocive de la trypaflavine sur le rein.

Dans une communication récente MM. Richet et Couder ont rapporté deux cas d'azotémie grave constatée chez des malades ayant reçu des injections intraveineuses de trypaflavine. Ils incriminent l'action de ce médicament dans la genèse du trouble fonctionnel rénal ayant entraîné la rétention azotée. A leur suite MM. Brulé et Lenègre rapportent deux cas d'azotémie observée parmi les nombreux typhiques que M. Brulé traite depuis 5 ans par la trypaflavine et dans lesquels on pourrait incriminer l'action toxique du médicament. La question qui se pose est de savoir s'il faut incriminer la trypaflavine dans la genèse de l'azotémie. Nous savons en effet que l'infection éberthienne elle-même est capable de provoquer des néphrites azotémiques en tous points semblables à celles que nous avons observées chez nos malades, néphrites

typhoïdiques dont MM. Lemierre et Cattan viennent encore de donner une revue d'ensemble. Ces néphrites azotémiques ont eu aussi l'évolution favorable des autres néphrites typhoïdiques. Il est difficile d'interpréter l'action de la trypaflavine dans notre 2^e cas, car un dosage de l'urée fait 6 jours avant la 1^{re} injection de trypaflavine a déjà montré une augmentation de l'azotémie donc un signe net d'atteinte rénale. Chez un autre typhique (obs. 5) dont l'urée sanguine atteignait 0 gr. 60 on a pu faire deux injections de 0 gr. 20 de trypaflavine, sans que cette petite azotémie surveillée par un prélèvement de sang tous les deux jours ait subi la moindre accentuation.

M. Brulé en rapportant les deux cas d'azotémie observée chez les typhiques traités par la trypaflavine rapporte un autre cas de fièvre typhoïde dans laquelle la trypaflavine n'a pas été appliquée à cause de l'azotémie élevée (6 gr. 20) constatée chez ce malade. Et M. Brulé fait remarquer : « en supposant qu'il en ait reçu, et sans un dosage antérieur de l'azotémie, il eût semblé logique d'incriminer l'action toxique de ce médicament sur le rein et c'est pourquoi il nous a semblé utile de rapprocher cette observation des observations des typhiques traités par la trypaflavine, pour bien montrer combien est délicate l'interprétation de ces faits. »

Il est donc difficile de dire s'il y a entre le traitement par la trypaflavine et l'apparition d'une azotémie grave, autre chose qu'une simple relation

de coïncidence, celle-ci étant due à une localisation élective de l'infection éberthienne elle-même sur le parenchyme rénal, ou si la tripaflavine peut contribuer à troubler la fonction rénale. Des recherches expérimentales de Lenz et Liengme, de Richet et Couderil résulte que la tripaflavine peut exercer une action nocive sur la cellule rénale et que l'azotémie est un des symptômes les plus importants de l'intoxication par la tripaflavine. « Doit-on, par suite, abandonner l'emploi de la tripaflavine et chez les typhiques et chez d'autres malades ? Nous ne le croyons pas, car nous avons pu utiliser ce médicament chez de nombreux typhiques avec succès et sans inconvénients » (Brulé). Il importe seulement, comme le font et le conseillent MM. Lemierre et Brulé, de surveiller systématiquement le taux de l'urée sanguine en faisant précéder et suivre chaque injection de tripaflavine d'un dosage de l'urée sanguine et de ne pas dépasser la dose de 0 gr. 20 de tripaflavine par injection.

La tripaflavine ainsi administrée donne souvent des résultats très intéressants, elle provoque un abaissement de la température et une amélioration de l'état général de telle sorte que la balnéation devient inutile. La transformation *du tableau* morbide sous l'influence de la tripaflavine est parfois si rapide (obs. II) qu'il est difficile de l'attribuer sans restriction à l'action du médicament. M. Lemierre écrit à propos de cette observation (2) :

« Nous n'avons jamais vu jusqu'ici guérir de

typhiques ayant présenté le tableau de haute gravité qu'offrait, au moment où nous avons été appelé auprès de lui, le malade dont nous venons de rapporter le cas. Nous pourrions donc être tenté d'attribuer sans restriction à l'action de la trypaflavine la brusque transformation qui s'est produite chez lui. Nous nous gardons de céder à cette pensée : ce n'est là qu'un exemple isolé, et nous savons que certaines fièvres typhoïdes, amenant les malades jusqu'aux approches de la mort, peuvent spontanément tourner court et avoir une heureuse issue. Peut-être avons-nous eu la bonne fortune d'intervenir au moment, où cette transformation salutaire, mais spontanée, allait justement se produire. Nous ne pouvons donc ici qu'enregistrer le fait et attendre que d'autres occasions semblables s'offrent à nous d'éprouver dans des circonstances aussi critiques l'efficacité de la trypaflavine. »

De l'examen de la courbe thermique et de la lecture de notre 3^e observation, il apparaît combien la trypaflavine semble avoir eu ici encore une influence heureuse sur l'évolution de cette forme extrêmement grave de fièvre typhoïde. Du jour où a été pratiquée l'injection intraveineuse de 0 gr. 20 de cette substance, on a constaté un amendement manifeste de tous les symptômes cliniques et une chute brusque de la température jusqu'à la normale. De la rechute également très grave qui est survenue deux semaines après la 2^e injection de trypaflavine une nouvelle injection de 0 gr. 10 a

eu raison et la convalescence s'est établie définitivement.

De même dans les autres observations que nous publions ici et dans d'autres dont nous ne pouvons pas profiter à cause du cadre restreint que nous sommes obligés d'imposer à ce travail nous voyons que la trypaflavine agit en provoquant un abaissement de la température et une amélioration de toutes les manifestations morbides. Elle raccourcit également la durée de la maladie, l'injection faite au début de la convalescence a pour résultat de consolider la guérison et peut-être aussi de mettre le malade à l'abri des rechutes. La trypaflavine agit aussi sur les rechutes (obs. II, III) dont elle écourte la durée et rend plus bénignes.

Après le traitement par les injections intraveineuses de trypaflavine les bacilles typhiques disparaissent rapidement du sang, des urines et des selles (Boyksen). Ce fait a une très grande importance au point de vue de la prophylaxie de la fièvre typhoïde et du traitement des porteurs de germes typhiques. Les recherches récentes de Krause, Münster, Specht et Sterfenbrink ont démontré que la trypaflavine s'élimine par la bile et réalise, ainsi, l'asepsie de la vésicule biliaire où pullulent les microbes chez les porteurs de germes.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(A. Lemierre et E. Bernard,

Bull. Soc. Méd. des Hôp., 4 juillet 1924.)

Une femme de 28 ans entre à l'hôpital au 10^e jour d'une fièvre typhoïde grave se traduisant, entre autres symptômes, par une adynamie profonde et par une diarrhée profuse avec incontinence des matières et des urines. De plus cette femme est une obèse, de sorte que le pronostic le plus sombre est porté. Les jours suivants, malgré un fléchissement de la température, qui d'au delà de 40° tombe aux environs de 39°5, l'état général s'aggrave : la stupeur s'accroît, le cœur devient sourd, les bases des poumons s'encombrent, si bien que l'on se décide à pratiquer une injection intraveineuse de 0 gr. 50 de trypaflavine. Pendant les jours qui suivent, la température s'abaisse rapidement, de sorte que 3 jours après l'injection, elle est à 37°8. Pourtant le syndrome typhoïde n'est aucunement modifié : l'adynamie, la diarrhée, l'incontinence des matières et des urines persistent et s'aggravent plutôt. Ce contraste entre la chute de la température et l'accentuation de l'état typhoïde et d'autre part, la remarquable persistance de la teinte jaune des téguments causée par la trypaflavine, témoignant d'une

élimination particulièrement lente de ce médicament, incitent à pratiquer le dosage de l'urée du sang qui donne le chiffre de 1 gr. 23. Cette azotémie progresse si bien que, 6 jours plus tard, le taux de l'urée sanguine atteint 3 gr. 57 ; en même temps la température est tombée plus bas encore et se maintient entre 36°5 et 37°. L'état général continue à être grave et il survient même à ce moment des hémorragies intestinales ; pourtant le pouls s'est ralenti et les signes pulmonaires ont disparu.

Mais voici que l'azotémie s'abaisse en passant successivement de 3 gr. 07, 1 gr. 21, 0 gr. 98 pour arriver au chiffre normal de 0 gr. 37, 9 jours après la constatation du taux maximum de l'urée sanguine. Parallèlement à cette chute de l'azotémie la température remonte graduellement jusqu'aux environs de 39° et l'on observe même passagèrement les symptômes d'une fièvre typhoïde ataxo-adynamique avec délire, tremblement, carphologie. Cette reprise de la maladie fébrile n'est du reste que transitoire. Rapidement la courbe thermique s'abaisse, cette fois définitivement, la polyurie s'établit et la guérison survient sans encombre.

OBSERVATION II

(Prof. Lemierre, Paris méd., 5 déc. 1925.)

Il s'agissait d'un jeune homme arrivé au 3^e septenaire d'une dothiéntenterie d'une gravité peu commune. Quand on nous appela auprès de lui, on considérait son état comme désespéré et il donnait l'impression d'un agonisant : température continue dépassant 40°, pouls filiforme, langue rôtie, bouche et pharynx complètement desséchés, poumons

encombrés de râles, incontinence des sphincters, météorisme considérable, perte absolue de conscience. La terminaison fatale semblait imminente. Mais pour donner satisfaction à l'entourage qui réclamait une tentative extrême estimant qu'une injection de sérum thérapeutique ou un essai de traitement par le choc risquait, en raison de la fragilité du malade, d'entraîner une catastrophe immédiate ; sachant d'autre part que la trypaflavine ne donnait aucune réaction, nous prescrivîmes une injection de 0 gr. 25 de trypaflavine qui fut faite dans l'heure suivante. Nous fûmes très surpris d'apprendre que dès le lendemain de l'injection, la situation du patient s'était complètement transformée : la température avait subi un brusque abaissement, l'intelligence s'était réveillée, la langue et la bouche étaient redevenues humides, une poussée de diurèse s'était produite. Trois jours après la 1^{re} injection de trypaflavine et après une 2^e injection de 0,25, nous revîmes notre sujet complètement transformé. Tout annonçait la convalescence, qui s'effectua d'ailleurs sans encombre et aboutit finalement à la guérison.

OBSERVATION III

André P... âgé de 18 ans, boucher, entre à l'hôpital Bichat le 6 août 1928, pour un état infectieux grave se manifestant par une céphalée, une fièvre et une torpeur marquée.

Le début de ces accidents remonte à une semaine.

La fièvre d'abord peu intense a augmenté peu à peu pour être aux environs de 40° depuis deux jours. Cependant depuis un mois déjà, le malade se sentait fatigué, légèrement fébrile et avait un peu maigri.

A l'entrée la température est à 40°6. Le malade est un peu excité, il ne souffre pas du ventre, mais se plaint de maux de tête.

Le 7 août : la température 40° le matin, 40°2 le soir. Le pouls 110. Le malade plongé dans un typhos profond ne répond que par monosyllabes aux questions qui lui sont posées. Il reste immobile dans son lit. Les lèvres sont sèches, la langue est saburrale avec un liséré rouge sur les bords et à la pointe. Sur le pilier antérieur gauche du pharynx on note une ulcération blanchâtre à contour circulaire. Le reste de la gorge est rouge.

L'abdomen est légèrement ballonné. On note dans la fosse iliaque droite de la douleur à la palpation et du gargouillement. Pas de taches rosées.

La rate nettement hypertrophiée, percutable sur 4 travers de doigt, n'est pas palpable. Le foie est un peu hypertrophié. Les bruits du cœur sont assourdis, le rythme est régulier, rapide. Le pouls assez ferme, dicrote, bat à 110. La tension artérielle 11-8.

Les poumons sont normaux. Les urines normales.

Devant ce tableau le diagnostic s'impose.

L'hémoculture positive : bacille d'Eberth.

Le 8 août, la température 39°8 le matin, 40°4 le soir.

L'état général du malade s'est aggravé. Le typhos est plus marqué, le malade est toujours somnolent. Les bruits du cœur sont beaucoup plus sourds, il y a ébauche du rythme embryocardiaque. Le pouls est très rapide, mou, bat à 120.

On ordonne de la digitaline.

Le 10 août, température 39°7 le matin, 40°1 le soir.

L'état général reste très grave : typhos complet, délire nocturne. Lèvres fuligineuses. Le malade ne peut plus boire. Le cœur : les bruits sourds, le rythme embryocardiaque, le pouls mou, filant.

La tension artérielle est de 11-9.

On ordonne de l'adrénaline et une injection de 500 cmc. du sérum glucosé.

Le 12 août, température 39°7 le matin, 39°8 le soir. Le pouls est incomptable. Le malade a des vomissements bilieux, et perd les urines et les matières. Les extrémités se refroidissent, les escharres apparaissent.

Le 14 août, devant la persistance des symptômes on pratique une injection intraveineuse de 20 cmc. de trypaflavine. Le soir même, quelques heures après l'injection, le malade est pris de vomissements verts abondants ; le pouls est incomptable ; l'interne de garde pense à une perforation intestinale, mais devant la gravité des symptômes et l'impression de mort imminente, il n'appelle pas le chirurgien.

Le 15 août, température 38°8 le matin, 37°3 le soir.

L'amélioration est manifeste. Le pouls est de nouveau comptable, mais le malade continue à perdre les matières. On fait une nouvelle injection de 20 cmc. de trypaflavine.

Le 16 août, la température 38°3 le matin, 38°5 le soir.

L'amélioration continue. Le malade est moins prostré.

La tension artérielle est à 12-8, cependant les bruits du cœur sont encore sourds.

Les jours suivants la température est presque normale. La conscience est parfaite. Le malade réclame à manger. La diarrhée a cessé. Les urines sont abondantes, cependant

les bruits cardiaques sont toujours assez sourds. On donne de l'ouabaïne et de l'extrait surrénal.

Le 28 août, tentative d'alimentation légère.

Le 29 août, ascension thermique. On remet le malade au lait.

Le 30 août, la température du matin 38°6, du soir 40°2.

Le 31 août, la température du matin 38°4, du soir 39°8.

L'état général est de nouveau mauvais. La tension artérielle est de 9-5.

Du 1^{er} au 7 septembre, la température oscille entre 39° et 40°. L'état du malade est grave. Le pouls est faible, la tension artérielle 8-5. On administre la digitaline et l'adrénaline.

Le 8 septembre, la température du matin 39°, du soir 39°5. Le pouls 120. On pratique une nouvelle injection de 10 cmc. de trypaflavine et dès le lendemain la température baisse, l'état général s'améliore et la convalescence commence.

Le 15 octobre, le malade sort de l'hôpital en bon état de santé.

OBSERVATION IV

André D..., âgé de 18 ans, palefrenier, entre à l'hôpital Bichat le 5 septembre 1928 pour un état fébrile datant du 30 août.

Depuis 15 jours déjà le malade se sentait fatigué, avait moins d'appétit. Le 30 août il se sent beaucoup plus fatigué et en même temps il a une épistaxis abondante et une diarrhée liquide de 4-5 selles par jour. De plus en plus fatigué, ayant très mal à la tête, le malade continue néan-

moins son travail jusqu'au 3 septembre. La température s'élève progressivement et à l'entrée elle est de 38°4.

Le 6 septembre, température du matin 38°7, du soir 40°. Le malade légèrement prostré, somnolent, se plaint toutes fois de ne pas dormir la nuit. La langue est à peine saburrale, mais un peu sèche. La gorge est rouge, pas d'ulcérations. L'abdomen est souple, pas de douleur, ni gargouillement dans la fosse iliaque droite. On observe quelques taches rosées lenticulaires au nombre de 3 ou 4. La rate est grosse et facilement palpable. Les poumons sont normaux, pas de signes de bronchite.

Le cœur est normal. Le pouls régulier, bien frappé, bat à 84. Il n'est pas dicrote. La tension artérielle 11-5.

Les urines peu abondantes foncées, ne contiennent ni albumine, ni sucre, ni urobiline.

L'hémoculture se montre négative.

Le 8 septembre, le même état persiste. Le pouls est nettement dicrote.

Le 13 septembre, la température est à 38° le matin, à 38°6 le soir. Le sérodiagnostic est positif pour les bacilles d'Eberth au 1/150.

Les jours suivants, la température continue à baisser progressivement pour atteindre 37°5 le 16 septembre.

Le 20 septembre, la température est remontée en 4 jours à 40°. Le malade est de nouveau prostré et éprouve des douleurs abdominales diffuses. Sa rate est grosse. La tension artérielle à 10 1/2-5.

Le 22 septembre, la température se maintient à 40°.

L'hémoculture pratiquée ce jour montre des bacilles d'Eberth.

Le 24 septembre, la température est à 40°.

Le malade est extrêmement fatigué, sa langue est sèche. Il a de la diarrhée. Des nouvelles taches rosées sont apparues. Les bruits du cœur sont sourds. Le pouls bat à 92. La tension artérielle est de 8 1/2-4. On ordonne de la digitaline et de l'extrait surrénal.

Le 28 septembre, la température est à 40°. L'état général du malade est très grave : il est extrêmement affaibli, sa voix est cassée. La langue est sèche. La diarrhée persiste. L'éruption est très intense.

Un petit souffle systolique apparaît à la pointe de l'appendice xiphoïde. Le pouls dicrote bat à 100. Aux deux bases pulmonaires on entend des râles sous-crépitants.

Les urines rares renferment 1 gr. d'albumine. Un dosage d'urée sanguine donne le chiffre de 0 gr. 45.

Devant cet état si grave on décide de faire une injection intraveineuse de 20 cmc. de trypaflavine.

Le 29 septembre, la température est de 38°8 le matin, 40° le soir. L'état du malade reste grave. La tension artérielle est de 7 1/2-2. Les urines ont un aspect fluorescent.

Les jours suivants, la température continue à baisser pour atteindre 37°5 le 3 octobre. L'état du malade s'améliore, mais on note un gros amaigrissement. Le pouls est à 100, bien frappé. Les urines sont fortement albumineuses et gardent l'aspect verdâtre de la trypaflavine. Urée sanguine 0,45.

Le 4 octobre, la température est à 37°4 le matin, 37°8 le soir. La veille elle est brusquement remontée à 39°4. Le malade n'a pas dormi la nuit. Il se plaint de douleurs bilatérales de la région mastoïdienne.

Le 5 octobre, la température est à 37°8. Il y a un écoulement bilatéral par le conduit auditif externe d'un liquide jaunâtre, séreux. Les douleurs se sont atténuées, mais la surdité est très marquée.

L'hémoculture pratiquée montre des bacilles d'Eberth. On fait une nouvelle injection de 20 cmc. de trypaflavine.

Les jours suivants, la température présente de grandes oscillations. L'écoulement des oreilles diminue petit à petit en même temps que la surdité s'atténue un peu.

Le 15 octobre, l'otite est presque finie, il persiste cependant encore un certain degré de surdité. Le malade maigrit considérablement et prend un aspect cachectique. Dans la région sacrée se sont formées deux grosses escharres, profondes : la peau tout autour est rouge et mince.

Le 17 octobre, température 37°5 le matin, 38°7 le soir. Pouls 75. Foyers de râles sous-crépitaunts à la base gauche, surtout en avant. Expectoration abondante, sanglante. Recherche des bacilles de Koch négative. Le nombre des hématies par millimètre cube est de 3 millions. La tension artérielle 9-5. Urines au-dessous d'un litre, pas d'albumine.

Les jours suivants, la température oscille entre 37° et 38°5.

Le 25 octobre, la température oscille entre 38° et 39°. Le malade accuse des frissonnements plusieurs fois dans la journée. Les deux oreilles du malade et surtout la droite coulent toujours abondamment. Léger œdème de la face. Pas d'albumine dans les urines.

Le 5 novembre, la température est revenue progressivement à la normale. Les oreilles coulent moins. Le malade engraisse. De l'eschare qui est en bonne voie de cicatrisa-

tion s'est échappé par un très fin pertuis fistuleux un liquide d'abord purulent et qui maintenant a un aspect séreux. Cette collection liquide semble s'étendre assez loin dans les fesses, surtout à gauche.

Le 8 novembre, la température est sensiblement normale. L'écoulement subsiste encore un peu, mais l'état général est bon.

Le 2 décembre, l'écoulement a complètement disparu. L'état général est très bon. Le malade reprend du poids et quitte l'hôpital très bien portant le 7 décembre.

OBSERVATION V

Le malade Pierre P..., âgé de 20 ans, cimentier, entre à l'hôpital Bichat le 26 septembre 1928 pour un état infectieux datant de douze jours.

Le 16 septembre le malade est pris brusquement d'une céphalée vive ; il se sent très fatigué et manque d'appétit. Les jours suivants, cet état persiste et en plus le malade a des épistaxis et éprouve un mal à la gorge.

A l'entrée, la température est à 38°5.

Le lendemain la température est à 38°8 le matin, à 39°5 le soir. Le malade très lucide répond bien aux questions qu'on lui pose. Il se plaint de sa gorge, d'insomnie et de diarrhée. La langue est saburrale, la gorge uniformément rouge avec amygdales grosses recouvertes par endroits d'un piqueté pultacé. Au fond, dans le pharynx, il y a du muco-pus. Il n'y a pas d'ulcérations sur les piliers. A la palpation de l'abdomen on note une légère douleur et du gargouillement dans la fosse iliaque droite. La rate est perceptible, mais non percep-

tible à la palpation. On remarque quelques taches rosées lenticulaires sur l'abdomen et à la base du thorax. Le cœur est normal ; les bruits sont bien frappés, la tension artérielle est à 12-8. Les poumons sont normaux.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni urobiline.

Le 29 septembre, la température du matin est de 39°, du soir 39°2. Pouls 80. On pratique une injection intraveineuse de 20 cmc. de trypaflavine en solution à 1 %. En même temps on fait un dosage d'urée sanguine qui montre une azotémie de 0 gr. 60. Pas d'albumine dans les urines.

Le 30 septembre, la température est de 39° le matin, 39°8 le soir, le séro-diagnostic positif pour le bacille d'Ebert.

Le 1^{er} octobre, la température 39°4 le matin, 39°6 le soir. Une nouvelle injection de 20 cmc. de trypaflavine est pratiquée. Avant l'injection on fait un nouveau dosage d'urée sanguine qui donne le même chiffre de 0,60.

Le 2 octobre, la température du matin est de 38°2, du soir 39°. L'état général du malade est très bon. Urée sanguine, 0,60.

Du 3 au 10 octobre, la température oscille entre 38° et 39°.

Du 11 au 22 octobre, la température oscille entre 37° et 38°.

Le 23 octobre, la température remonte le soir à 38°7.

Le 25 octobre, la température est à 38°2 le matin, 38°8 le soir. Le malade se plaint de céphalée et de constipation. Sa rate est encore grosse, il y a aussi quelques taches rosées sur l'abdomen. Le séro-diagnostic se montre positif. Le dosage de l'urée sanguine montre un chiffre normal.

Les jours suivants, la température s'abaisse progressive-

ment, l'état général du malade est très bon, la céphalée disparaît, de même que les taches rosées. Les urines sont normales. Le malade engraisse et quitte l'hôpital en parfait état de santé le 7 décembre 1928.

OBSERVATION VI

(A. Lemierre et R. Cattan, *Paris médical*, 18 oct. 1930).

Fer..., âgé de 18 ans, menuisier, entre à l'hôpital Bichat le 3 mars 1930. Il y est amené par sa famille et c'est celle-ci qui nous donne les renseignements nécessaires sur le début de la maladie. Il est lui-même dans un tel état de torpeur que l'interrogatoire est presque impossible.

Depuis 14 jours ce malade présente de la fièvre. Le début s'est fait par de la céphalée, des vertiges, quelques épistaxis. La température s'est progressivement élevée et, depuis 8 jours, elle se maintient aux environs de 40°. Le sujet est dans une sorte de typhos d'où il est difficile de le tirer, d'autant plus qu'il est extrêmement sourd. Cette surdité, qui remonte à l'enfance, paraît avoir considérablement augmenté sous l'influence de la maladie.

Il n'y a rien à noter dans ses antécédents.

Le diagnostic s'impose d'emblée avec évidence. L'aspect prostré, le facies pâle quoique peu altéré, les lèvres sèches, la langue sale, l'abdomen météorisé fait immédiatement penser à la dothiéntérie.

L'examen de la cavité buccale montre une efflorescence peu commune d'ulcérations de Duguet sur les piliers, le voile et la partie postérieure de la face interne des joues.

Des taches rosées lenticulaires au nombre d'une dizaine

environ se voient à la base du thorax et sur les flancs. La palpation de l'abdomen météorisé, sonore, se montre légèrement douloureuse, surtout dans la fosse iliaque droite où l'on ne note cependant pas de gargouillement.

La rate percutable sur 2 à 3 travers de doigt n'est pas appréciable à la palpation.

Dans les deux champs pulmonaires existent aux bases d'assez nombreux râles sibilants et ronflants et quelques sous-crépitaux très clairsemés.

Le cœur est rapide, ses bruits sont sourds. Le pouls est à 120 sans dicrotisme appréciable. La tension artérielle est à 12 1/2 au Vaquez-Laubry.

Depuis une date indéterminée existe une diarrhée liquide, ocreuse, caractéristique.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni urobiline. *Un dosage d'urée pratiqué le 3 mars donne cependant le chiffre de 0 gr. 57.* Il existe donc déjà un signe net d'atteinte rénale.

En résumé, l'aspect est celui d'une typhoïde sévère dont on retrouve les principaux symptômes. Le typhos, le délire, la surdité accentuée, la tachycardie relative, l'abondance de l'éruption pharyngée, la diarrhée fait d'emblée porter un pronostic réservé.

Les jours suivants cette impression s'accroît. Les signes physiques ne se modifient guère ; sauf les ulcérations buccales qui s'atténuent et sont en voie de guérison. Par contre, l'état général s'aggrave : l'abattement est considérable, les yeux sont ternes, le regard fixe, l'indifférence absolue. La température se maintient aux environs de 40°.

Le 9 mars, température 39°9 ; pouls 120, petit, filant,

misérable. Une escharre apparaît sur le scrotum, une autre débute à la région sacrée.

L'état du malade apparaît comme irrémédiablement grave. Il semble que rien ne puisse désormais enrayer l'évolution fatale. On décide cependant de pratiquer une injection intraveineuse de trypaflavine (20 cmc. de la sol. à 1 %).

Le 10 mars, on a l'impression qu'une importante amélioration s'est produite sous l'influence de la trypaflavine : la température est descendue à 38°6, le pouls est à 96, le typhos est moins marqué, l'état général semble meilleur.

Le 11 mars, température à 38°, pouls 100. L'amélioration n'a pas persisté. De nouveau l'état général semble très grave ; le typhos est très intense ; le malade complètement sourd, indifférent à ce qui l'entoure, se souille continuellement. On décide de pratiquer une nouvelle injection de 20 cmc. de la solution de trypaflavine à 1%.

Le 12 mars, la température est descendue à 37°6, le pouls est à 88. Le typhos a beaucoup diminué. Le malade paraît très amélioré. Il parle distinctement.

Les 13-14-15 et 16 mars, la température dessine des oscillations irrégulières entre 38 et 39. De nouveau l'état général est mauvais, l'abattement s'exagère. Les escharres cependant tendent à se cicatriser.

Le 18 mars, l'état du malade semble de nouveau très grave, la langue est sèche, les lèvres fuligineuses.

On décide de pratiquer une 3^e injection de 20 cmc. de la même solution de trypaflavine.

Celle-ci est moins bien supportée que les précédentes.

Dans la soirée le malade se sent mal à l'aise et a deux vomissements.

Le 19 mars, température du matin 37°4, du soir 38°8. Pouls 92. L'état général est toujours très inquiétant. Les urines sont albumineuses, contiennent des cylindres granuleux et quelques leucocytes.

La chute de la température coïncide avec une élévation considérable du taux de l'urée du sang : l'azotémie atteint 2 gr. 75.

Le 20 mars, la température s'abaisse encore : matin 36°5, soir 38°1. Pouls 80. L'azotémie continue de s'élever : 3 gr. 30.

Les jours suivants, la température se maintient aux environs de 38°. L'état général du malade est de plus en plus mauvais. Le malade a les traits tirés, les yeux hagards. Il est plongé dans un typhos profond, se souille continuellement. En outre depuis le 18 mars il a deux à trois fois chaque jour des vomissements muqueux, abondants, survenant sans effort.

Le 24 mars, la température 36°7 le matin, 37° le soir. Pouls 104. Tension artérielle 12,8 1/2. Les vomissements ont cessé. Deux dosages d'urée sont pratiqués dans le courant de la journée.

Le matin à 10 heures l'azotémie est de 2 gr. 12 par litre, le soir à 18 heures on ne trouve plus que 1 gr. 50.

Le même jour le malade urine 1.200 cmc. d'urine contenant 27 gr. 70 d'urée par litre.

Le 27 mars, température 37°5 le matin, 38° le soir. Le malade a encore eu un vomissement, mais l'état général est meilleur. Le typhos diminue, la langue est moins sèche. L'urée sanguine est à 1 gr. 81 par litre.

Le 29 mars, la température qui depuis la veille se main-

tenait à 36°8 s'élève brusquement le soir à 38°2. Pouls 104. Urée sanguine 1,54.

Le 30 mars, la température s'élève le matin à 39°, le soir à 39°4. Parallèlement le pouls s'accélère : 120 pulsations. L'examen ne décèle aucun symptôme nouveau qui permette d'expliquer cette reprise de la température.

Le 31 mars, température 38°8 le matin, 38°7 le soir. Urée sanguine : 0,65. L'azotémie a donc notablement baissé en même temps que la température remontait. Le malade va mieux : il est plus éveillé, s'exprime bien. Alors que les jours précédents il se plaignait de troubles importants de la vision, il arrive actuellement à lire les petits caractères d'imprimerie. Les escharres sacrées et scrotales sont en voie de cicatrisation définitive. Cependant la langue reste bien sèche.

Du 31 mars au 15 avril, le malade change peu à peu d'aspect. Il s'éveille, demande à manger. La langue se nettoie, l'abdomen redevient souple, les râles de bronchite disparaissent, la surdité diminue considérablement.

Le 15 avril nous le trouvons assis dans son lit, en train de lire le journal.

Pendant cette période les dosages d'urée indiquent successivement :

Le 3 avril : 0 gr. 36.

Le 7 avril : 0 gr. 54.

Le 11 avril : 0 gr. 44.

Contrastant avec les symptômes favorables, la température se maintient élevée, oscillant entre 38° et 39°.

Le 16 avril, on remarque que les urines sont troubles. L'examen microscopique y décèle des polynucléaires alté-

rés, quelques cellules vésicales et de nombreux bacille d'Eberth.

Il s'agit d'une pyélonéphrite de la convalescence qui évolue spontanément en 10 jours vers la guérison.

Du 21 avril au 10 mai, la température s'abaisse progressivement en un lysis, très lent jusqu'à la normale. On reprit l'alimentation au début du mois de mai et le malade put le 21 mai 1930 être dirigé sur l'asile de convalescents de Vincennes.

OBSERVATION VII

Mme Henriette L..., entre à l'hôpital Tenon le 28 octobre 1928 avec une fièvre oscillant entre 37-39°. Le 8 novembre la température s'élève à 40°. L'hémoculture se montre positive au bacille d'Eberth. Le séro-diagnostic est négatifs. Les jours suivants la température atteint 40°5. Le pouls est à 110. La quantité d'urines est de 500 cmc. par jour. L'état de la malade est grave.

Le 12 novembre, on fait une injection intraveineuse de 10 cmc. de trypaflavine, le lendemain on refait une injection de 20 cmc., la température se maintenant toujours au-dessus de 40°.

Le 15 novembre, la température est de 39°5. Le pouls bat à 90. La tension artérielle est de 9-5. On pratique une nouvelle injection de 30 cmc. de trypaflavine. On administre à la malade de l'adrénaline per os et du camphre en injection. On lui donne du sérum glucosé en goutte à goutte. Les jours suivants la température s'abaisse à 39°. On continue la même médication cardiotonique, la diurèse augmente.

La température continue à baisser progressivement et

reste oscillante entre 37 38° avec quelques crochets atteignant 39°.

Le 20 décembre on pratique une dernière injection de 10 cmc. de trypaflavine et dès ce moment la température reste normale et la malade quitte l'hôpital le 10 janvier 1929 complètement guérie

OBSERVATION VIII

La malade T. E. âgée de 28 ans entre à l'hôpital Tenon le 11 juillet 1929 sur le diagnostic de dothiéntérie porté par son médecin.

Depuis 8 jours la malade éprouve une fatigue générale croissante, de la céphalée et des accès de fièvre. Puis surviennent des épistaxies, de l'insomnie et de la constipation.

A l'entrée la température est à 40°4, le pouls à 100. La face est congestionnée, la langue sale. Le ventre est souple et non douloureux, mais on observe une dizaine de taches rosées lenticulaires caractéristiques réparties sur la partie haute de l'abdomen, la base du thorax et sur les lombes. La rate n'est pas perceptible. Le foie est normal. Les poumons présentent quelques râles ronflants et sous-crépitants à la base gauche. Les bruits du cœur sont normaux. La tension artérielle est de 10 1/2-6 1/2. Les urines ne contiennent ni albumine ni sucre.

Le séro diagnostic pratiqué le 13 juillet se montre positif pour le bacille d'Eberth avec un taux d'agglutination dépassant 1/500. Pas d'agglutination avec les paras A et B.

Les jours suivants la température oscille entre 39°-40°, puis elle descend progressivement pour se maintenir à

37°5 pendant quelques jours. Puis elle monte de nouveau et se maintient à 39°. On pratique alors le 14 août une injection de 20 cme. de trypaflavine.

Le lendemain la température est de 38°2 le matin, 38°7 le soir.

Le 16 août la température est à 38° le matin, 38°2 le soir.

Le 17 août on pratique une nouvelle injection de 0 gr. 20 de trypaflavine et dès le lendemain la température tombe définitivement et reste à 37°. La convalescence commence et la malade quitte l'hôpital le 19 octobre 1929.

OBSERVATION IX

La malade P. P..., âgée de 15 ans entre à l'hôpital Tenon le 20 janvier 1930 avec le diagnostic de fièvre typhoïde. Souffrant depuis 15 jours de céphalée, elle est prise le 12 janvier de malaises plus accusés qui l'obligent à s'aliter. Le lendemain elle retourne à son travail, mais l'interrompt à nouveau le 14. Sa température prise ce jour-là est à 40°, elle se plaint d'un point de côté sous-mamelonnaire gauche qui cède cependant rapidement à des cataplasmes. Une diarrhée s'installe malgré le régime hydro-lacté ordonné par le médecin traitant.

Le 20 janvier, la température est à 38°6 le matin ; 38°8 le soir. La malade est pâle, fatiguée, mais ne présente pas de typhos marqué. La céphalée a disparu, elle marque une certaine insomnie.

L'examen du tube digestif montre une langue saburrale, très sèche ; la gorge légèrement rouge porte sur le pilier antérieur droit deux ulcérations lenticulaires blanchâtres

et une troisième plus petite sur le voile du palais. La gorge n'a jamais été douloureuse.

Il n'y a pas de taches rosées sur l'abdomen ; pas de gargouillement dans la fosse iliaque droite.

La rate est légèrement augmentée de volume, le foie est normal.

A l'examen de l'appareil cardio-vasculaire : cœur normal, pouls à 108 sans dicroïsme, tension artérielle à 11-8. Les poumons normaux.

Les urines de 500 cmc. ne renferment ni albumine ni sucre.

Le 21 janvier, *séro-diagnostic* positif pour les bacilles paratyphiques A au 1/300, négatif pour les bacilles d'Eberth et paratyphique B.

On pratique une injection intraveineuse de trypaflavine.

Les jours suivants la température baisse progressivement, la diurèse augmente et la malade quitte l'hôpital le 24 février en bon état de santé.

OBSERVATION X

Le malade Joseph M..., âgé de 27 ans entre à l'hôpital Tenon le 26 février 1930 pour un état infectieux datant depuis 10 jours. A l'entrée la température est à 38°5 le matin, 40° le soir. Le malade très fatigué, asthénie, touse d'une toux sèche, sans crachats. A l'auscultation on note des râles de bronchite aux deux bases.

A l'examen du tube digestif : la langue est saburrale, le ventre ballonné, gargouillement dans la fosse iliaque droite. Diarrhée jaune depuis quelques jours. La rate n'est pas per-

cutable. Pas de taches rosées. Le cœur est normal. Les urines ne contiennent ni albumine, ni sucre.

Le 27 février, la température : matin 39°, soir 40°. Pouls 104. Hémoculture positive. On pratique une injection de 0 gr. 20 de trypaflavine.

Le 28 février, le malade fait une hémorragie intestinale abondante. La température tombe le matin à 37°4, le pouls est à 96 ; le soir la température remonte à 39°. Les bruits du cœur sont sourds, la tension artérielle est de 7 1/2-4.

Le 1^{er} mars, température le matin 39°, le soir 40°. Les jours suivants la température oscille entre 39°-40°.

Le 7 mars, on fait une injection de trypaflavine. Le lendemain la température est à 38°2 le matin, à 39°8 le soir. A la suite d'une nouvelle injection de trypaflavine pratiquée le 10 mars la température baisse progressivement à la normale et s'y maintient.

Le 4 avril le malade part en convalescence à Vincennes.

CONCLUSIONS

1° Les dérivés acridiniques en général et la trypaflavine en particulier sont des substances éminemment bactéricides et peuvent être rangés parmi les plus puissants antiseptiques connus, leurs propriétés étant démontrées *in vitro* et *in vivo*.

2° Utilisée dans le traitement de la fièvre typhoïde en injection intraveineuse la trypaflavine donne de bons résultats. Elle peut être employée dans les cas les plus graves, où les chances de guérison paraissent des plus précaires à cause de l'absence de réaction ;

3° L'administration de la trypaflavine doit être surveillée par un examen systématique de l'urée sanguine, la trypaflavine étant capable de léser la cellule rénale.

Donc faire précéder et suivre chaque injection de trypaflavine par un dosage de l'urée sanguine ;

4° La dose à injecter par voie intraveineuse ne doit pas excéder 0 gr. 005 par kilogramme. La dose optima est de 0 gr. 20 par injection répétée tous les deux ou trois jours. La solution à employer est celle à 1 %.

5° Le résultat le plus tangible de l'injection intra-

veineuse de tryptaflavine consiste dans la chute de la température. Après chaque injection du médicament on constate un fléchissement de la courbe thermique coïncidant avec une amélioration des symptômes généraux ;

6° Les bases théoriques et les succès thérapeutiques obtenus jusqu'à présent avec le traitement intraveineux de tryptaflavine sont tels que les recherches ultérieures semblent absolument justifiées.

Vu : le Président de la thèse,
A. LEMIERRE.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Abrami et Worms.* — Septicémie à pnenmo-bacilles de Friedlander avec localisation pulmonaire. Injection de trypaflavine. Guérison rapide (Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 21 mars 1930).
- Bohland (K.).* — Intravenose Anwendung de Trypaflavins bei infektions krankheiten (Deutsche Med. Woch., 1919, n° 29).
- Trypaflavin ein inneres antiseptikum (Méd. klinik, 1919, p. 1173).
- Boyksen (O.).* — Behandlung des paratyphus B mit trypaflavin (Munch. med. Woch., 1930, n° 32).
- Brulé et Lenègre.* — Grandes azotémies au cours de fièvres typhoïdes, traitées ou non par la trypaflavine (Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 5 déc. 1930).
- Burkard et Dorn.* — Bakteriologische und klinische Untersuchungen uber das Trypaflavine (Bvun's Beitrage zur klin. Chirurgie, 1920, v. 119).
- Jausion.* — Le coup de soleil acridinique et son traitement préventif par la résorcine (Bull. de la Soc. Fran. de derm. et syph., juillet 1925).
- Lemierre (A.) et Bernard (E.).* — Azotémie au cours d'une fièvre typhoïde. Action hypothermisante de la rétention azotée (Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, 4 juillet 1924).
- Lemierre (A.).* — La trypaflavine dans le traitement des infections graves (Paris Médical, 5 dé c. 1925).
- Lemierre (A.) et Callan (R.).* — Les néphrites azotémiques dans la fièvre typhoïde (Paris médical, 18 oct. 1930).
- Lenz (E.).* — Untersuchungen uber die pharmatologischen Elementar virkungen in der Akridin und tkridiniumgruppe (Zeitschr. fur die ges. exp. Medizin 1921, v. 12, p. 195).

- Zur toxicologie destrypaflavins (Schweiz. Méd. Woch., 1929, p. 1152).
- Liengme (A.)*. — La toxicité de la tryptaflavine (Schweiz. Med. Woch., 1929, p. 964).
- Luscher*. — Untersuchungen über das Verhalten von tryptaflavin-Eiweiss-Verbindungen (peracrina 303) im Organismus (Heitschr. für Immunitätsforschung und exp. Therapie, 1926, v. 46, p. 265).
- Mark (H.)* et *Olesker (L.)*. — Grosse Dosen von tryptaflavin bei endocarditis (Deutsche Med. Woch., 5 janvier 1923).
- Neufeld, Schiemann* et *Baumgarten*. — Ueber die chemotherapeutische Wirkung einiger Farbstoffe im Fieberversuch gegenüber bakteriellen Infektionen (Deut. Med. Woch., 1920, p. 1013).
- Neufeld* et *Schiemann*. — Chemotherapeutische Versuche mit Akridinfarbstoffen (Deut. Med. Woch., 1919, p. 844).
- Richet (Ch.)* et *Couder (R.)*. — Deux cas d'azotémie tryptaflavinique Etude clinique et expérimentale (Soc. med. Hôp., 21 nov. 1930).
- Ruhnau (K.)*. — Das tryptaflavin als inneres therapeutikum (Therapie der Gegenwart, 1920, p. 220).
- Stephan (R.)*. — Ueber den Wirkungsmechanismus des tryptaflavins (Med. Klinik, 1921, p. 492).

1188. — Imp. de la Faculté de Médec., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 2-31
